

## 審査報告書

平成 29 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ジャドニユ顆粒分包 90 mg、同顆粒分包 360 mg  
[一 般 名] デフェラシロクス  
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 28 日  
[剤形・含量] 1 包中デフェラシロクス 90 mg 又は 360 mg を含有する顆粒剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（5）新剤形医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）

### [用法及び用量]

通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ジャドニユ顆粒分包 90 mg、同顆粒分包 360 mg
- [一 般 名] デフェラシロクス
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 7 月 28 日
- [剤形・含量] 1 包中デフェラシロクス 90 mg 又は 360 mg を含有する顆粒剤
- [申請時の効能又は効果] 輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）
- [申請時の用法及び用量] 通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。
- なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。

## [目 次]

|                                                      |   |
|------------------------------------------------------|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 3 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 7 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 8 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 8 |

## [略語等一覧]

| 略語       | 英語                                                               | 日本語                             |
|----------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| HPLC     | High performance liquid chromatography                           | 高速液体クロマトグラフィー                   |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities<br>Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版                 |
| RH       | Relative humidity                                                | 相対湿度                            |
| 機構       | —                                                                | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構              |
| 本剤       | —                                                                | ジャドニユ顆粒分包 90 mg、同顆粒分包<br>360 mg |

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

輸血による慢性鉄過剰症は、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、βサラセミア、鎌状赤血球症等の難治性貧血患者にとって、不可欠な支持療法である赤血球輸血が長期間にわたり実施された結果、赤血球崩壊後の鉄が肝臓、心臓、内分泌腺、皮膚等に蓄積した状態である。継続的な赤血球輸血療法による鉄蓄積が進行すると、細胞内に蓄積された過剰の鉄により肝障害、心障害、糖尿病、皮膚色素沈着等の種々の合併症が発現し、不可逆的な臓器障害を来すまでに至った場合は予後が極めて不良となる。

デフェラシロクスは、3 価の鉄 1 分子に対し、デフェラシロクス 2 分子が錯体を形成する鉄キレート剤である。デフェラシロクスの懸濁用剤である「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg」は、本邦において、2008 年 4 月に「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」を効能・効果として承認されている。しかし、「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg」は、懸濁の手間や懸濁液の食味の悪さ等の課題があることから、申請者は、患者のコンプライアンス改善に寄与することを目的として、より服用しやすい製剤として「ジャドニユ顆粒分包 90 mg、同顆粒分包 360 mg」（以下、「本剤」）の開発を行い、今般の申請に至った。

なお、「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg」は、米国では 2005 年 11 月、欧州では 2006 年 8 月に輸血による慢性鉄過剰症を適応として承認され、2017 年 3 月現在、輸血による慢性鉄過剰症を適応として世界 100 カ国以上で承認されている。本剤については、2017 年 3 月現在、海外で承認されている国はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬は、デフェラシロクスであり、既承認製剤である「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg」と同一である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 包中に原薬 90 mg 又は 360 mg を含有する顆粒剤である。製剤には、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は[ ]の[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]及び[ ]からなる工程により製造される。重要工程として[ ]工程、[ ]工程及び[ ]工程が設定されている。

#### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験（類縁物質 [HPLC] ）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において微生物限度が設定された。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。安定性試験には90 mg 製剤、開発段階で製造していた●mg 製剤及び●mg 製剤（●製剤と●の●を、●充てんした製剤）を用いた●が適用され、●mg 製剤の試験は●されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット | 温度  | 湿度     | 保存形態         | 保存期間  |
|--------|-------|-----|--------|--------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット | 25℃ | 60 %RH | ●            | 36 カ月 |
| 加速試験   | 3 ロット | 40℃ | 75 %RH | ●フィルムによる分包包装 | 6 カ月  |

長期保存試験の●ロット（●カ月及び●カ月時点）において●の●限を超えたが、●の●に起因するものであったことから、●に関する工程管理（●、●の●の●、●の●）の導入等による工程の最適化を行い、●の●が改善したことを確認した。

以上より、製剤の有効期間は、●フィルムによる分包包装で室温保存するとき36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、デフェラシロクスの非臨床薬物動態試験成績については、初回承認審査時に評価済みであり（「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg 審査報告書」〈平成20年1月22日〉参照）、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において評価資料として提出された臨床試験（CICL670F2106 試験及び CICL670F1102 〈Part 2〉試験）では、デフェラシロクスの血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定され、定量下限値は0.670 µmol/L であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 食事の影響を検討した試験（CTD 5.3.1.1-1：試験番号 C1CL670F2106<2017年10月～2018年11月>、以下、「F2106 試験」）

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人（目標症例数：48 例以上）を対象に本剤を単回経口投与したときの本剤の薬物動態に対する食事の影響及び安全性を検討する目的で、非盲検ランダム化クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Arm 1 では、絶食条件下で本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 A-1）、アップルソースとともに本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 B）、ヨーグルトとともに本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 C）とされた<sup>1)</sup>。Arm 2 では、絶食条件下で本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 A-2）、低脂肪食の摂取後に本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 D）、高脂肪食の摂取後に本剤 1,200 mg の単回投与（投与期 E）とされた。各投与期の間には 8 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

総投与症例 52 例（Arm 1 は 24 例、Arm 2 は 28 例）全例が安全性解析対象集団とされた。薬物動態解析対象集団は、Arm 1 及び Arm 2 とともに 24 例とされた（Arm 2 で本薬が投与されなかった 2 例<sup>2)</sup> 及び 3 つの投与期のうち 1 つの投与期しか完了しなかった 2 例の計 4 例を除外）。

薬物動態について、Arm 1 及び Arm 2 におけるデフェラシロクスの血漿中薬物動態パラメータは表 2 及び表 3 のとおりであった。

表 2 Arm 1 における本剤投与時のデフェラシロクスの血漿中薬物動態パラメータ

|                               | C <sub>max</sub><br>(μmol/L) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(μmol・h/L) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 絶食下投与                         | 94.9±39.3                    | 3.1 [2.0, 8.0]                        | 1,399.0±462.6                     | 14.9±9.4                |
| アップルソース                       | 89.9±29.6                    | 3.0 [1.0, 6.0]                        | 1,407.3±442.7                     | 14.1±4.0                |
| 絶食下投与に対する幾何平均値比<br>[90 %信頼区間] | 0.97<br>[0.89, 1.06]         | —                                     | 1.01<br>[0.94, 1.09]              | —                       |
| ヨーグルト                         | 90.7±28.2                    | 3.1 [1.5, 6.0]                        | 1,383.3±401.9                     | 14.5±6.0                |
| 絶食下投与に対する幾何平均値比<br>[90 %信頼区間] | 0.98<br>[0.90, 1.07]         | —                                     | 1.00<br>[0.93, 1.08]              | —                       |

n=24、平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値、最大値]

表 3 Arm 2 における本剤投与時のデフェラシロクスの血漿中薬物動態パラメータ

|                               | C <sub>max</sub><br>(μmol/L) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>last</sub><br>(μmol・h/L) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 絶食下投与                         | 92.8±28.1                    | 4.0 [1.5, 8.0]                        | 1,347.0±503.7                     | 19.6±28.2               |
| 低脂肪食                          | 83.1±29.3                    | 4.0 [4.0, 12.0]                       | 1,256.4±543.6                     | 13.2±5.5                |
| 絶食下投与に対する幾何平均値比<br>[90 %信頼区間] | 0.89<br>[0.79, 1.00]         | —                                     | 0.91<br>[0.84, 0.99]              | —                       |
| 高脂肪食 <sup>b)</sup>            | 89.2±26.1                    | 6.0 [1.5, 12.0]                       | 1,623.8±618.6                     | 13.1±3.3                |
| 絶食下投与に対する幾何平均値比<br>[90 %信頼区間] | 0.96<br>[0.85, 1.08]         | —                                     | 1.19<br>[1.10, 1.29]              | —                       |

n=24、平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値、最大値]

b) n=23

安全性について、有害事象は、Arm 1 では、投与期 A-1 で 4.2 %（1/24 例）、投与期 B で 4.2 %（1/24 例）及び投与期 C で 12.5 %（3/24 例）に認められ、いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象

<sup>1)</sup> デフェラシロクスは鉄キレート剤であることから、健康成人を対象とした F2106 試験では、スクリーニング期に経口鉄剤を 7 日間投与することとされ、その後 6 日間のウォッシュアウト期間を経た後にランダム化することとされた。

<sup>2)</sup> 当該 2 例は、本薬は投与されなかったものの、スクリーニング期における経口鉄剤の投与は行われていたことから、安全性解析対象集団には含まれている。

はなかった。Arm 2<sup>3)</sup>では、有害事象は投与期 A-2 で 8.3 % (2/24 例)、投与期 D で 8.0 % (2/25 例) 及び投与期 E で 4.2 % (1/24 例) に認められ、いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。副作用は、Arm 1 では認められなかった。Arm 2 では、副作用は投与期 D で 4.0 % (1/25 例) に「発疹」が認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、Arm 2 (投与期 D) に「発疹」が 1 例認められたが、転帰は回復であった。

## 6.2.2 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2-4 : 試験番号 C1CL670F1102 (Part 2) <2017 年 11 月～2018 年 11 月>)

20 歳以上 45 歳以下の日本人健康成人 (目標症例数 : 96 例) を対象に本剤及びエクジェイド懸濁用錠の生物学的同等性を検討する目的で、非盲検ランダム化クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、絶食条件下で本剤 900 mg 又はエクジェイド懸濁用錠 1,500 mg (500 mg 錠×3) を単回投与することとされた。各投与期の間には 8 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

総投与症例 96 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、デフェラシロクスの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。エクジェイド懸濁用錠に対する本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比の 90 % 信頼区間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 18 年 11 月 24 日付け 薬食審査発第 1124004 号) における生物学的同等性の判定基準 (0.85～1.25) を満たしたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 4 デフェラシロクスの血漿中薬物動態パラメータ

|                                        | 例数 | $C_{max}$<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | $AUC_{last}$<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ ) |
|----------------------------------------|----|------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 本剤 900 mg                              | 95 | 116.0 ± 31.4                       | 1,720 ± 452                                          |
| エクジェイド懸濁用錠 1,500 mg                    | 96 | 97.1 ± 24.8                        | 1,810 ± 561                                          |
| エクジェイド懸濁用錠に対する本剤の幾何平均値比<br>[90 % 信頼区間] |    | 1.19<br>[1.14, 1.24]               | 0.95<br>[0.92, 0.99]                                 |

平均値 ± 標準偏差

安全性について、有害事象は、本剤 900 mg 投与期に 8.4 % (8/95 例)、エクジェイド懸濁用錠 1,500 mg 投与期に 7.3 % (7/96 例) に認められ、全ての有害事象について治験薬との因果関係が否定されなかった。投与時期別の有害事象発現状況は表 5 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 5 投与期別の有害事象発現状況

|        | 本剤 900 mg (95 例) | エクジェイド懸濁用錠 1,500 mg (96 例) |
|--------|------------------|----------------------------|
| 有害事象   | 8.4 (8)          | 7.3 (7)                    |
| 下痢     | 6.3 (6)          | 3.1 (3)                    |
| 頭痛     | 1.1 (1)          | 2.1 (2)                    |
| 発疹     | 1.1 (1)          | 1.0 (1)                    |
| 腹痛     | 0 (0)            | 1.0 (1)                    |
| 悪心     | 0 (0)            | 1.0 (1)                    |
| 浮動性めまい | 0 (0)            | 1.0 (1)                    |

MedDRA/J ver. 16.1

割合 (例数)

<sup>3)</sup> Arm 2 の安全性解析対象集団 (28 例) における有害事象は 21.4 % (6/28 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「接触性皮膚炎」7.1 % (2/28 例) であった。副作用は 3.6 % (1/28 例) に「発疹」が認められた。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について以下のように説明した。

F2106 試験の Arm 2 では、本剤の絶食下投与に対する高脂肪食摂取時のデフェラシロクスの  $AUC_{last}$  の幾何平均値比 [90 %信頼区間] は 1.19 [1.10, 1.29] であり、高脂肪食摂取時にわずかに高くなる傾向が認められた (表 3)。

今般の申請用法・用量は、「通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。」である。F2106 試験の Arm 2 における本剤の投与量は 1,200 mg であったため、本剤を申請用法・用量で高脂肪摂取時に投与したときのデフェラシロクスの曝露量について検討した。なお、本剤 12 mg/kg 及び 18 mg/kg を投与したときの曝露量は、それぞれエクジェイド懸濁用錠 20 mg/kg 及び 30 mg/kg を投与したときの曝露量に相当する (7.R.2 参照)。以下では、本剤 12 mg/kg 投与時及び 18 mg/kg 投与時それぞれについて検討した。

本剤 12 mg/kg を高脂肪食摂取後に投与したときの  $AUC_{0-24h}$  は、日本人の輸血による鉄過剰症患者にエクジェイド懸濁用錠を投与した試験 (A1101 試験<sup>4)</sup>) においてエクジェイド懸濁用錠 20 mg/kg を空腹時投与したときの  $AUC_{0-24h}$  ( $1,270 \pm 370 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)) 及び F2106 試験の高脂肪食摂取時の結果 ( $AUC_{last}$  が約 1.2 倍に増加) から、 $1,524 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  と推定された。A1101 試験においてエクジェイド懸濁用錠 30 mg/kg を空腹時投与したときの  $AUC_{0-24h}$  は  $1,450 \pm 420 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であったことから、本剤 12 mg/kg を高脂肪食摂取後に投与したときの  $AUC_{0-24h}$  は、エクジェイド懸濁用錠の既承認の用量の範囲である 30 mg/kg を空腹時投与したときの  $AUC_{0-24h}$  と概ね同様であり、安全性に特段懸念はないと考えた。

本剤 18 mg/kg を高脂肪食摂取後に投与したときの  $AUC_{0-24h}$  は、A1101 試験においてエクジェイド懸濁用錠 30 mg/kg を空腹時投与したときの  $AUC_{0-24h}$  ( $1,450 \pm 420 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)) 及び F2106 試験の高脂肪食摂取時の結果 ( $AUC_{last}$  が約 1.2 倍に増加) から、 $1,740 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  と推定され、エクジェイド懸濁用錠の既承認の用量の範囲である 30 mg/kg を空腹時投与したときの  $AUC_{0-24h}$  ( $1,450 \pm 420 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)) に比べ、約 1.2 倍上昇すると考えられた。そのため、本邦において、エクジェイド懸濁用錠を 30 mg/kg を超える用量で投与された症例の安全性について、エクジェイド懸濁用錠の製造販売後調査の結果に基づき検討した。エクジェイド懸濁用錠の製造販売後調査では、安全性解析集団 2,894 例のうち、30 mg/kg を超える用量が投与された症例が 7 例認められた。本邦におけるエクジェイド懸濁用錠の製造販売後調査における、初回投与量区分別の副作用発現割合は、20 mg/kg 以下で 47.5 % (1,063/2,239 例)、20 mg/kg 超～30 mg/kg 以下で 57.1 % (193/338 例)、30 mg/kg 超で 57.1 % (4/7 例) であり、30 mg/kg を超える用量が投与された症例数は限られているものの、現時点では、エクジェイド懸濁用錠の既承認の用量の範囲である 20 mg/kg 超～30 mg/kg 以下が投与された症例と比べ、30 mg/kg 超の用量が投与された症例において、副作用発現割合が高くなる傾向は特段みられていない。また、本剤 18 mg/kg への増量は、患者の状態をみながら行われることを考慮すると、本剤 18 mg/kg を高脂肪食摂取後に投与したときの約 1.2 倍の  $AUC_{0-24h}$  の上昇が安全性において大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上から、本剤 12 mg/kg 投与時及び 18 mg/kg 投与時いずれについても、食事のタイミングに関係なく投与可能と考えた。

<sup>4)</sup> 「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg 審査報告書」 (平成 20 年 1 月 22 日) 参照

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、臨床薬理試験 2 試験（CICL670F2106 試験及び CICL670F1102 〈Part 2〉試験）が評価資料として提出された。試験の概略については、6.2.1 及び 6.2.2 参照。

### 7.R 機構における審査の概略

#### 7.R.1 効能又は効果について

申請時の効能又は効果は、既承認のエクジェイド懸濁用錠と同様に「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」とされている。

機構は、本剤と既承認のエクジェイド懸濁用錠の生物学的同等性が検証されたことから、本剤の効能又は効果を「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」とすることは差し支えないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.2 用法及び用量について

申請者は、申請時の用法及び用量を「通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。」と設定した理由を以下のように説明した。

既承認のエクジェイド懸濁用錠の用法及び用量は「通常、デフェラシロクスとして 20 mg/kg を 1 日 1 回、水 100 mL 以上で用時懸濁し、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 30 mg/kg を超えないこと。」である。

本剤はエクジェイド懸濁用錠に比べ、バイオアベイラビリティを向上させた製剤である。生物学的同等性試験（CICL670F1102 〈Part 2〉試験）の結果、エクジェイド懸濁用錠の既承認の用量である 20 mg/kg 及び 30 mg/kg を投与したときの曝露量は、それぞれ本剤 12 mg/kg 及び 18 mg/kg を投与したときの曝露量に相当した。安全性について、生物学的同等性試験（CICL670F1102 〈Part 2〉試験）において、本剤投与時とエクジェイド懸濁用錠投与時の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった（表 5）。

また、エクジェイド懸濁用錠を投与したときのデフェラシロクスの曝露量は食事の影響を受けるため（「エクジェイド懸濁用錠 125 mg、同懸濁用錠 500 mg 審査報告書」〈平成 20 年 1 月 22 日〉参照）、既承認のエクジェイド懸濁用錠の用法は、「空腹時に経口投与する」とされている。一方、本剤における食事の影響を検討した試験（F2106 試験）の結果、本剤を投与したときのデフェラシロクスの薬物動態に対する食事の影響は、臨床上大きな問題はないと考えた（6.R 参照）。そのため、本剤の申請用法を空腹時と規定する必要はないと考えた。

以上より、本剤の申請用法及び用量を「通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。」とした。

機構は申請者の説明に特段問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.1.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤は、既承認のエクジェイド懸濁用錠と生物学的同等性が示されており、既承認のエクジェイド懸濁用錠と同様の「輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）」に対する有効性及び安全性が得られると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ジャドニュ顆粒分包 90 mg、同顆粒分包 360 mg  
[一 般 名]                    デフェラシロクス  
[申 請 者]                    ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日]                平成 28 年 7 月 28 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 効能又は効果について」及び「7.R.2 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

### 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

#### [効能又は効果]

輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）

#### [用法及び用量]

通常、デフェラシロクスとして 12 mg/kg を 1 日 1 回、経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 18 mg/kg を超えないこと。

以上